

Sur le traitement des leucoses myéloïdes du chien

par A. BRION et M. FONTAINE.

Les poisons mitotiques, rappelant, par leurs effets toxiques sur les cellules, l'action des rayons X ou des radiations émises par les corps radioactifs, ont, depuis longtemps, suscité de multiples expériences dans le traitement des hémopathies malignes des animaux. Utilisée depuis 1937, la colchicine tend maintenant à être délaissée pour des composés moins toxiques, de récente apparition, tels que la N-désacétylthiocolchicine. Nous avons essayé ce dernier produit, dérivé synthétique de la thiocolchicine, dans les leucoses du chien, dont la fréquence actuelle dans la région parisienne nous a permis d'avoir une vue d'ensemble sur l'effet de cette substance.

POSOLOGIE ET TOXICITÉ

Nous avons utilisé 4 à 20 mg en injection intraveineuse ; en règle générale nous avons commencé par des doses faibles (4 à 6 mg), pour les augmenter progressivement, ces injections étant répétées tous les 3 à 5 jours, jusqu'au fléchissement sensible du nombre des leucocytes dans le sang périphérique ; à ce moment, la posologie est établie en vue de maintenir ce nombre constant. Une nette accoutumance se crée à la longue et oblige à augmenter sensiblement les doses.

L'usage, d'emblée, de 1 ou 2 mg par kg tue le chien en quelques heures : des phénomènes de choc apparaissent quelques instants après l'injection (tremblements, dyspnée, tachycardie, vomissements, miction et asthénie) puis, chez les animaux leucosiques, une douleur focale considérable s'installe en une ou deux heures, arrachant des plaintes continuelles et même des hurlements ; enfin un collapsus cardio-vasculaire avec œdème du poumon provoque la mort.

A l'autopsie, on constate : des hémorragies importantes dans les territoires cancérisés, des sugillations sanguines sur les grandes séreuses, une congestion violente des synoviales articulaires, un

œdème du poumon abondant, parfois un œdème discret dans le tissu conjonctif sous-cutané.

Par contre, on arrive facilement à créer une accoutumance jusqu'à atteindre une dose supérieure à 1 mg par kg par augmentation progressive des quantités injectées, à la condition, bien entendu, que cette progression soit suffisamment lente pour ne pas entraîner de leucopénie grave.

La numération globulaire apparaît, aussi bien chez les leucémiques que chez les aleucémiques comme un excellent test de tolérance à la substance, et, dans les formes leucémiques, on peut obtenir rapidement, sans danger, une diminution du nombre des globules blancs circulant jusqu'à un chiffre sensiblement normal ; mais il faut souligner que cette diminution porte toujours, dans tous les cas, sur la lignée myéloïde neutrophile, au point d'inverser la formule leucocytaire lorsque le stade leucopénique est atteint.

La sensibilité à la thiocolchicine désacétylée, évaluée par la numération globulaire, varie beaucoup avec les individus, et elle paraît être en relation directe avec l'efficacité de la substance sur le processus leucosique.

Des effets secondaires à la répétition des injections apparaissent inévitablement : tout d'abord on constate des phénomènes de choc très léger au moment de l'injection intraveineuse : le chien lèche sa truffe, manifeste brusquement de la fatigue, le cœur et la respiration s'accroissent légèrement ; souvent il y a émission d'urine, parfois de matières alvines, et un vomissement, unique, peut se produire dans les cas les plus graves.

Ces phénomènes ne durent que quelques minutes, rarement plus d'une heure.

Il est possible de provoquer une douleur violente dans les heures qui suivent l'injection de poison mitotique chez le chien leucosique par l'utilisation de fortes doses, et son seuil d'apparition nous a semblé être voisin de celui qui déclenche une leucopénie alarmante. Cette douleur, difficile évidemment à localiser chez l'animal malade, paraît cependant siéger dans le territoire cancéreux ; elle dure plusieurs heures et ne cède ni au phénergan, ni à l'aspirine, ni à la cortisone, ni au gardénal. Il nous semble qu'elle est en relation avec des phénomènes vasculaires (vaso-dilatation, exsudation plasmatiche, hémorragies) siégeant dans les tumeurs surtout, souvent dans la rate, le pancréas, les ganglions lymphatiques et la moëlle osseuse, et elle est d'autant plus marquée que la dose est plus élevée. Ces phénomènes vasculaires nous paraissent dépendre, non pas

directement de l'action du médicament, mais des remaniements tissulaires qu'il provoque dans les tumeurs elles-mêmes.

On constate aussi une éosinophilie marquée (5 à 15 % des globules blancs) après quelque temps d'administration du produit. Cette éosinophilie est réductible presque immédiatement par la cortisone ou la delta-cortisone. Elle va de pair avec une reviviscence des vieilles lésions cutanées de type eczémateux, s'il en existe, et souvent avec des arthralgies parfois violentes, d'abord intermittentes et ambulatoires, puis continues, sans lésions radiologiquement décelables. Ces douleurs articulaires s'estompent en quelques jours par l'emploi de la cortisone ou de la delta-cortisone et parfois par une simple cure de 48 heures d'aspirine.

Ces arthralgies récidivent fréquemment et finissent par évoluer sous la forme d'une polyarthrite subaiguë, toujours nettement améliorée par les hormones cortico-surréaliennes gluco-corticoïdes ou leurs dérivés.

RÉSULTATS CLINIQUES

Un fait est certain chez le chien leucosique : *la thiocolchicine désacétylée entraîne rapidement la mort si elle est utilisée dans les leucoses lymphoblastiques, lymphoïdes et monocytaires*. La mort survient après une aggravation brutale de l'état général et des perturbations circulatoires avec hypothermie. Ces troubles sont parallèles à la diminution des leucocytes de la lignée myéloïde et semblent en relation avec de petites hémorragies multiples dans la plupart des organes et parenchymes.

A l'inverse, *dans les leucoses myéloïdes neutrophiles leucémiques ou aleucémiques, les résultats sont très appréciables* ; l'évolution leucosique est remarquablement ralentie. Les symptômes et les lésions regressent sensiblement ; ainsi on observe une délimitation nette des ganglions qui étaient entourés d'œdème lors des poussées évolutives, et ces ganglions s'indurent et se rétractent ; on remarque aussi une réduction considérable du volume de la rate qui, cependant, ne reprend jamais sa taille normale ; les symptômes connexes, circulatoires, respiratoires, osseux et oculaires s'amendent, et le nombre des leucocytes tend à se normaliser quand il existe une hyperleucocytose ; de même, la diminution sensible du pourcentage de polynucléaires neutrophiles permet d'obtenir une formule leucocytaire moins perturbée. En même temps l'état général

s'améliore beaucoup, la vivacité, l'appétit, et le comportement psychique, reprennent un mode normal et le malade gagne un peu de poids.

L'anémie se modère progressivement. Nous devons faire remarquer que l'administration de Vitamine B12 augmente la leucémie chez les malades traités à la thiocolchicine désacétylée, ou tout au moins gêne considérablement l'action du médicament ; chaque fois que, pour des raisons d'ailleurs indépendantes de notre volonté, des doses considérables de Vitamine B12 ont été utilisées, nous avons été obligés de recourir à des injections plus fréquentes et à des doses plus élevées de la substance antimitotique pour freiner le retour évolutif de la leucémie.

L'interruption du traitement est suivie à brève échéance d'une reprise rapide du processus leucosique, tout comme le remplacement des injections intraveineuses par l'administration buccale du médicament, même à des doses considérables (jusqu'à 80 mg, 8 fois par semaine).

Les observations que nous avons faites étaient relatives à des leucoses très avancées, avec atteinte très grave de l'état général, à un stade qui précède la mort de quelques jours, au maximum de quelques semaines, si aucun traitement n'est institué. Certaines de ces observations, celles précisément qui sont relatives à des cas suivis régulièrement et pour lesquels le traitement a été appliqué sans interruption, datent maintenant d'un an.

Parmi elles, nous en choisissons deux, qui illustreront, l'une les erreurs que nous avons signalées plus haut dans la conduite du traitement, l'autre les résultats obtenus en suivant les règles que nous avons établies (1).

OBSERVATION n° 1. — *Chien setter*, adulte, mâle.

Apparition, en un mois, de deux volumineuses tumeurs localisées aux ganglions sous-maxillaires et préscapulaires droits.

La ponction-biopsie évoque un sarcome du genre myélosarcome ; leucocytose 15.200. Un traitement par la N-désacétyl-thio-colchicine amène en un mois une modification de l'aspect des tumeurs qui deviennent nettement délimitées, indurées, comme rétractées, et l'œdème périphérique a disparu. Le traitement est suspendu pendant un mois au bout duquel on constate une hypertrophie importante de tous les ganglions.

Durant ces périodes le Chien a reçu des injections répétées d'A.R.T. (bacille acido-résistant de la tortue) et de vitamine B12.

Le traitement est repris pendant deux mois et l'état du malade reste alors stationnaire. Ensuite tout traitement est suspendu, et la leucose reprend son

(1) Les observations complètes seront publiées dans la thèse de notre élève M. LEMAIRE.

évolution : le foie, la rate sont énormes, les ganglions très hypertrophiés, la cachexie s'installe accompagnée d'asthénie, d'anorexie complète, de difficultés respiratoires. Un dernier essai avec la thio-colchicine désacétylée pendant un mois n'amène plus aucune amélioration et le malade est sacrifié.

A l'autopsie, en dehors de l'hydrocachexie et des lésions de leucose myéloïde, il faut remarquer l'extrême congestion de type hémorragique des tissus cancéreux.

OBSERVATION n° 2. — *Caniche* femelle, 5 ans, examinée le 12-5-1956, un mois après le début d'une leucose myéloïde. Etat général très altéré, cachexie, ganglions hypertrophiés modérément; foie nettement augmenté de volume, rate colossale, œdème léger des extrémités des membres, asthénie profonde, symptômes de myocardite avec souffle d'insuffisance auriculo-ventriculaire et extrasystoles; albuminurie importante et cholurie.

3.500.000 globules rouges par mm³, 243.800 *globules blancs* par mm³.

Formule leucocytaire : 100 p. 100 de myélocytes, métamyélocytes ou polynucléaires jeunes. Le traitement entrepris à la dose de 5 mg tous les 3 jours, améliore très vite l'état général et 13 jours après on compte 185.000 *globules blancs* par mm³, avec, comme formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.....	78
Métamyélocytes	8
Myélocytes.....	4
Polynucléaires éosinophiles	5
Lymphocytes	4
Monocytes.....	1

Le traitement est poursuivi avec des doses de 6 à 10 mg :

— Le 9 juin : 54.200 *globules blancs* par mm³.

— Le 19 juin : 41.600 — — —

— Le 21 juin : 76.000 — — — : état général meilleur, augmentation du poids et appétit excellent.

— Le 27 juin : 77.000 ; la dose est alors augmentée (12 mg) et l'injection choque légèrement le malade.

— Le 30 juin, 27.200 ; la dose est ramenée à 8 mg.

Jusqu'au 5 septembre le nombre des leucocytes oscille entre 18.000 et 50.000, et ces oscillations nous amènent à utiliser des doses échelonnées de 8 mg à 12 mg.

La formule leucocytaire est du type :

Neutrophiles	78-85
Myélocytes	9-4
Lymphocytes	4-2
Eosinophiles	8-5
Monocytes	1-4

A partir de cette date, apparition de polyarthralgies ambulatoires regressant à l'aspirine. Le 17 septembre polyarthrite nette, disparaissant sous l'influence de la cortisone en 7 jours, et le 25 septembre on compte 28.000 *leucocytes* avec :

Polynucléaires neutrophiles.....	89
Métamyélocytes	2
Monocytes	1
Lymphocytes	8
Eosinophiles	0

Durant cette période, les doses de thiocolchicine désacétylée ont dû être augmentées (16 mg tous les 3 ou 4 jours).

Le 11 octobre : 22.000. Le médicament est alors utilisé *per os* et le 30 octobre : 65.000. Avec 10 mg, 5 par la voie veineuse le chiffre est ramené ensuite à 31.000 en 15 jours. Les boiteries réapparaissent, intenses, et sont supprimées rapidement par le cortancyl. Le 21 novembre, 75.600, et le 24 novembre : 154.000. 40 mg du médicament provoquent un choc net à l'injection et des manifestations douloureuses dans les heures qui suivent. Par la suite, avec 20 mg on obtient les chiffres suivants : 61.500, 56.500, 90.800, 95.400, 85.200, 60.400. Au mois de décembre une poussée évolutive provoque une hyperleucocytose à 180.000, arrêtée par la thiocolchicine.

Depuis le 29 décembre le nombre de leucocytes par mm^3 varie peu, entre 25.000 et 45.000 sous l'influence de deux injections par semaine de 15 à 30 mg du produit antimitotique.

Les arthrites se manifestent de temps en temps, plus tenaces, moins ambulatoires, mais le chien garde un habitus normal, et prend de l'embonpoint ; l'anémie a totalement disparu ; les ganglions ont un volume normal, le foie est hypertrophié et dur ; la rate reste très grosse.

Aucune des complications circulatoires, habituelles dans les leucoses du chien, n'est survenue. Les œdèmes des membres ont totalement disparu depuis 11 mois. Un eczéma chronique dorso-lombaire et un catarrhe auriculaire douloureux et suintant évoluent lentement avec des alternatives de rémission et de reviviscence. Seuls les symptômes de myocardite persistent et une néphrite chronique avec polydipsie, polyurie, albuminurie légère fait suite à l'atteinte rénale importante constatée au début de l'observation.

Brusquement, le 1^{er} avril, les événements se précipitent : deux heures après une injection de 20 mg, le chien vomit abondamment et des symptômes de défaillance cardiaque grave (cyanose, dyspnée, arythmie cardiaque, oligurie) provoquent une aggravation rapide de l'état du malade.

Au bout de 48 heures le sujet est incapable de marcher plus de dix mètres ; il meurt brutalement dans une brève crise asphyxique au cours d'un effort de locomotion.

Les lésions constatées à l'autopsie permettent de rapporter la mort à la myocardite dégénérative, ancienne, aggravée par la cirrhose rénale et hépatique. Les lésions leucosiques apparaissent non évolutives : la rate est grosse, d'aspect ficelé, indurée, fibreuse à la coupe, avec par endroits, des îlots de 1 cm environ, rougeâtres et en liquéfaction. Le foie, augmenté de volume, est légèrement cirrhotique, sans bosselure ; les ganglions lymphatiques de l'entrée de la poitrine, les ganglions trachéo-bronchiques et mésentériques sont légèrement augmentés de volume, indurés à la périphérie et leur centre est nécrotique et liquéfié.

L'examen histologique des différents organes (1) attire l'attention sur les faits suivants :

La rate est très congestionnée ; les corpuscules de Malpighi sont atrophies et le reticulum pulpaire est très raréfié ; la présence de mégacaryocytes, de nombreux éléments nucléés de type myéloblastique et myélocytaire évoque la leucose sans caractères particuliers.

(1) Examens effectués par M. le Chef de Travaux LABIE, que nous remercions de sa complaisance.

Les ganglions lymphatiques sont tous très congestionnés avec hémosidérose importante ; un infarctissement hémorragique est noté dans les ganglions trachéo-bronchiques ; seul le ganglion du cæcum présente un envahissement, très modéré d'ailleurs, par des éléments myéloïdes ; le ganglion mésentérique renferme de nombreux éléments cellulaires en voie de dégénérescence hyaline au centre des follicules lymphoïdes.

Le foie est lésé par un début de cirrhose accompagnant une congestion passive notable ; on y remarque, en outre, une légère réaction phagocytaire des cellules de Kupffer (1).

Ce tableau apparaît, en conclusion, comme celui d'une leucose myéloïde, dont les caractères sont évidents seulement dans la rate alors que les ganglions lymphatiques sont le siège de phénomènes vasculaires importants ; quant au foie il reflète simplement l'insuffisance cardiaque.

En conclusion, sans prétendre évidemment que nous possédons, avec la désacétyl-thiocolchicine (2) un médicament curatif, la connaissance clinique que nous avons des leucoses du chien, évoluant inexorablement vers la mort en quelques mois tout au plus, nous permet de considérer comme résultats positifs des survies pouvant aller à un an. Ce médicament antimitotique demande à être manié très prudemment. Formellement contre-indiqué dans les leucoses lymphoïdes, il n'est utilisable que dans les leucoses myéloïdes. Sa posologie doit être progressive, et constamment remaniée en fonction des variations obtenues dans la formule leucocytaire. L'application du traitement se fait donc toujours sous la surveillance du laboratoire.

(Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort : Service de Médecine.)

(1) Pour des raisons indépendantes de notre volonté l'examen de la moelle osseuse n'a pu être effectué.

(2) La thio-colchicine désacétylée (R 261) que nous avons employée dans nos essais nous a été aimablement fournie par les Laboratoires Roussel.